

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002348

International filing date: 16 February 2005 (16.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-040444
Filing date: 17 February 2004 (17.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

25.02.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 2 月 1 7 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 4 0 4 4 4
Application Number:

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

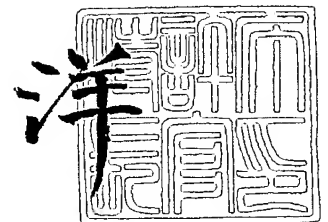
J P 2 0 0 4 - 0 4 0 4 4 4

出 願 人 石 原 産 業 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 5 年 4 月 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



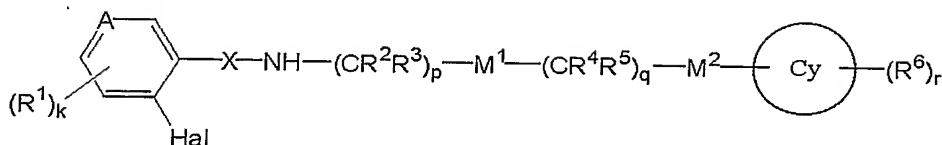
【書類名】 特許願
【整理番号】 P2004006
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C233/65
【発明者】
 【住所又は居所】 滋賀県草津市西浜川二丁目3番1号 石原産業株式会社 中央
 研究所内
 【氏名】 加藤 文法
【発明者】
 【住所又は居所】 滋賀県草津市西浜川二丁目3番1号 石原産業株式会社 中央
 研究所内
 【氏名】 玉井 清
【発明者】
 【住所又は居所】 滋賀県草津市西浜川二丁目3番1号 石原産業株式会社 中央
 研究所内
 【氏名】 山元 一浩
【発明者】
 【住所又は居所】 滋賀県草津市西浜川二丁目3番1号 石原産業株式会社 中央
 研究所内
 【氏名】 佐野 光夫
【発明者】
 【住所又は居所】 滋賀県草津市西浜川二丁目3番1号 石原産業株式会社 中央
 研究所内
 【氏名】 岡田 隆士
【特許出願人】
 【識別番号】 000000354
 【住所又は居所】 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3番15号
 【氏名又は名称】 石原産業株式会社
 【代表者】 田村 藤夫
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 056823
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



【式中、 A は窒素原子、 N -オキシド、 $C-NO_2$ 又は $C-CN$ であり； Hal はハロゲン原子であり； X はカルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基であり； M^1 は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子、 SO 又は SO_2 であり； M^2 は置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり； R^1 はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基又は置換されてもよい複素環基であり； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、シアノ基又はアルキルオキシカルボニル基であり； R^6 はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアミノ基又は $B-Q$ 基（ B はカルボニル基、カルボニルオキシ基、オキシカルボニル基、酸素原子、硫黄原子、 SO 又は SO_2 であり； Q は水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよいアミノ基である）であり； Cy はシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基又は複素環基であり； k 、 p 及び q はそれぞれ独立に $0 \sim 3$ の整数であり； r は $0 \sim 5$ の整数である；但し、(1) A が $C-NO_2$ 又は $C-CN$ であり、 X がカルボニル基又はスルホニル基であり、かつ p が 0 であるとき、 M^1 は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子、 SO 又は SO_2 であり、また (2) $N-(1-アダマンチル)メチル-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド$ を除く】で表されるアミド系化合物又はその塩。

【請求項 2】

前記 p 及び q が 0 である請求項 1 の化合物又はその塩。

【請求項 3】

前記 A が $C-NO_2$ であり、 X がカルボニル基であり、 M^1 が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、 Cy がシクロアルキル基、アリール基又は複素環基であり、 p 及び q が 0 である請求項 1 の化合物又はその塩。

【請求項 4】

前記 A が窒素原子であり、 X がカルボニル基であり、 p 及び q が 0 である請求項 1 の化合物又はその塩。

【請求項 5】

前記 X がチオカルボニル基である請求項 1 の化合物又はその塩。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤。

【請求項 7】

サイトカインが $Th1$ タイプサイトカインである請求項 6 に記載のサイトカイン産生抑制

剤。

【請求項 8】

サイトカインがインターフェロン γ である請求項 6 に記載のサイトカイン産生抑制剤。

【請求項 9】

サイトカインが T h 2 タイプサイトカインである請求項 6 に記載のサイトカイン産生抑制剤。

【請求項 10】

サイトカインがインターロイキン 5 である請求項 6 に記載のサイトカイン産生抑制剤。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する免疫機能の異常亢進を伴う疾患に対する治療又は予防薬。

【請求項 12】

免疫機能の異常亢進を伴う疾患が、蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる少なくとも一種のアレルギー性疾患である請求項 11 に記載の治療又は予防薬。

【請求項 13】

免疫機能の異常亢進を伴う疾患が、全身性自己免疫疾患である請求項 11 に記載の治療又は予防薬。

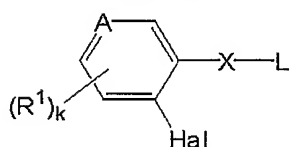
【請求項 14】

免疫機能の異常亢進を伴う疾患が、慢性関節リウマチ、I 型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症及び多発性硬化症から選ばれる少なくとも一種の臓器特異的自己免疫疾患である請求項 11 に記載の治療又は予防薬。

【請求項 15】

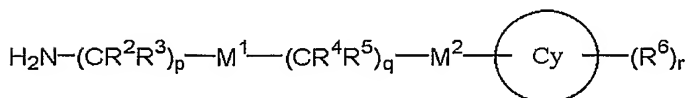
請求項 1 に記載の化合物又はその塩の製造方法であって、式 (II) :

【化 2】



(式中、A、R¹、Hal、X 及び k は前記請求項 1 の定義通りであり、L は脱離基である) で表される化合物と、式 (III) :

【化 3】

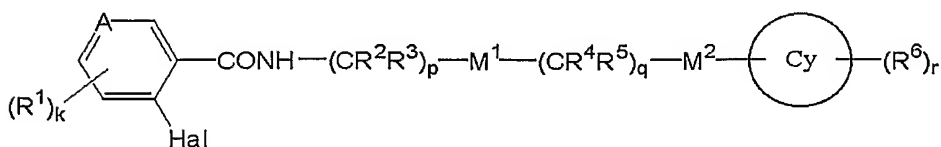


(式中、M¹、M²、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Cy、p、q 及び r は前記請求項 1 の定義通りである) で表される化合物とを反応させる方法。

【請求項 16】

請求項 5 に記載の化合物又はその塩の製造方法であって、式 (IV) :

【化 4】



(式中、A、R¹、Hal、k、M¹、M²、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Cy、p、q 及び r は前記請求項 1 の定義通りである) で表される化合物と、チオカルボニル化剤とを反応させる方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】アミド系化合物又はその塩、並びにそれらを含むサイトカイン産生抑制剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、免疫機能の異常亢進を伴う疾患の治療薬又は予防薬として有用なアミド系化合物又はその塩に関する。

【背景技術】

【0002】

生体の免疫反応において、種々の免疫担当細胞から産生されるサイトカインは免疫応答の方向性を制御している。この免疫応答制御において中心的な役割を担っているのが、ヘルパーT細胞であり、産生するサイトカインの種類によって、Th1とTh2のサブセットに分類されている。Th1タイプ細胞は、主にインターロイキン2（IL-2）、インターフェロン γ （IFN- γ ）等を産生し、ウイルス、バクテリア等に対する感染防御などの細胞性免疫に関与することが知られている。Th2タイプ細胞は、主にインターロイキン4（IL-4）、インターロイキン5（IL-5）、インターロイキン6（IL-6）、インターロイキン10（IL-10）、インターロイキン13（IL-13）等を産生し、寄生虫に対する感染防御やB細胞からの抗体産生などの液性免疫に関与することが知られている。しかしながら、これらの生体防御機構の制御が何らかの原因で不能となったり、或いは低下した場合、免疫機能の異常亢進やバランス異常が起こり様々な疾患を誘発、増悪することが明らかとなってきた。

【0003】

Th2タイプの免疫応答は、その異常亢進に起因して、IgE抗体や肥満細胞が主に関与する即時型アレルギー反応、好酸球が主に関与する遅延型アレルギー反応などアレルギー性炎症反応が誘導、活性化され、蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等種々のアレルギー性疾患の誘発、増悪に深く関与している。また、全身性エリテマトーデス等の抗体産生或いは液性免疫が異常に亢進した病態にある全身性自己免疫疾患もやはりTh2タイプの免疫応答の異常亢進が深く関わっている。これらのアレルギー性疾患を治療、予防するためにはTh2タイプの免疫応答を制御することが重要であると考えられる。一方、Th1タイプの免疫応答は、その異常亢進に起因して、細胞性免疫反応を誘導、活性化し、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、多発性硬化症等の臓器特異的自己免疫疾患の誘発、増悪に深く関与している。また、臓器移植に伴う拒絶反応は、やはりTh1タイプの細胞性免疫反応が深く関わっている。これらの自己免疫疾患や移植後の拒絶反応を治療又は予防するためにはTh1タイプの免疫応答を制御することが重要であると考えられる。

【0004】

WO02/51397にはサイトカイン産生抑制剤として有効なアミド系化合物が記載されている。また、WO99/29661にはP2X7リセプターアンタゴニストとして有効なアダマンタン誘導体が記載されている。しかしながら、それらの化合物は本発明化合物とは化学構造が異なる。

【0005】

【特許文献1】国際公開公報 WO02/51397

【特許文献2】国際公開公報 WO99/29661

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

現在までのところ、重症化した免疫・アレルギー性疾患をTh1或いは、Th2タイプの免疫応答を特異的に制御し、治療することは困難であり、ステロイド剤の他、シクロスポリンやFK506などTh1及びTh2タイプのサイトカイン産生を両者共に強力に抑

制する免疫抑制剤が、これら疾患の治療体系の主体を成しているのが現状である。しかしながら、ステロイド剤では副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、緑内障など種々の副作用が、シクロスポリンやFK506では腎障害、中枢神経障害などの重篤な副作用が問題となり、これらとは異なった新しいタイプのサイトカイン産生抑制剤の開発が待望されている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

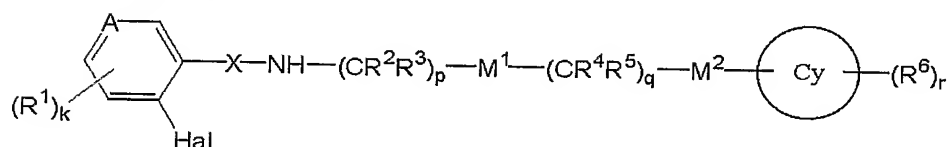
本発明者らは、より優れたサイトカイン産生抑制剤を見出すべく種々検討した結果、特定のアミド系化合物がサイトカイン産生抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0008】

すなわち本発明は、式 (I) :

【0009】

【化1】



[式中、Aは窒素原子、N-オキシド、C-NO₂又はC-CNであり；Halはハロゲン原子であり；Xはカルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基であり；M¹は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子、SO又はSO₂であり；M²は置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり；R¹はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基又は置換されてもよい複素環基であり；R²、R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、シアノ基又はアルキルオキシカルボニル基であり；R⁶はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアミノ基又はB-Q基（Bはカルボニル基、カルボニルオキシ基、オキシカルボニル基、酸素原子、硫黄原子、SO又はSO₂であり；Qは水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよいアミノ基である）であり；Cyはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基又は複素環基であり；k、p及びqはそれぞれ独立に0～3の整数であり；rは0～5の整数である；但し（1）AがC-NO₂又はC-CNであり、Xがカルボニル基又はスルホニル基であり、かつpが0であるとき、M¹は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子、SO又はSO₂であり、また（2）N-（1-アダマンチル）メチルー2-クロロ-5-ニトロベンズアミドを除く]で表されるアミド系化合物又はその塩、並びにそれらを有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤に関する。

【0010】

これらの化合物は、Th2タイプのサイトカイン産生を抑制することにより、蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等の種々のアレルギー性疾患；全身性エリテマトーデス等の抗体産生或いは液性免疫が異常に亢進した全身性自己免疫疾患に対する治

療又は予防薬として有用である。また、Th1タイプのサイトカイン産生を抑制することにより、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、多発性硬化症等の臓器特異的自己免疫疾患；臓器移植に伴う拒絶反応に対する治療又は予防薬として有用である。

【0011】

前記式(I)のアミド系化合物の塩は、薬学的に許容される塩であればよく、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩；p-トルエンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩；カリウム塩、ナトリウム塩などのようなアルカリ金属塩；カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機アミン塩などが挙げられる。

【0012】

式(I)のアミド系化合物又はその塩の中には結晶水をもつものもある。また、式(I)のアミド系化合物又はその塩の中には結晶多形をもつものもある。

【0013】

式(I)に含まれるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

【0014】

式(I)中の各置換基に含まれるアルキル部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中のアルキル部分としては、一般に炭素数1~20のもの、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ノナデシルなどが挙げられ、それらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。

【0015】

式(I)中の各置換基に含まれるアルケニル部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中のアルケニル部分としては、一般に炭素数2~20のもの、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、デセニル、ノナデセニルなどが挙げられ、またそれらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。

【0016】

式(I)中の各置換基に含まれるアルキニル部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中のアルキニル部分としては、一般に炭素数2~20のもの、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、デシニル、ノナデシニルなどが挙げられ、またそれらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。

【0017】

式(I)中の各置換基に含まれるシクロアルキル部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中のシクロアルキル部分としては、一般に炭素数3~10のもの、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどの単環式基の他；縮合型多環式基；アダマンチル、ノルアダマンチル、ノルボルナニル、ノルボルナノニルのような架橋型多環式基などが挙げられる。

【0018】

式(I)中の各置換基に含まれるシクロアルケニル部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中のシクロアルケニル部分としては、一般に炭素数3~10のもの、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロオクテニルなどの単環式基の他、縮合型多環式基、架橋型多環式基などが挙げられる。

【0019】

式(I)中の各置換基に含まれるアリール部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中のアリール部分としては、フェニルの他、ナフチルのような縮合型多環式基が挙げられる。

【0020】

式(I)中の各置換基に含まれる複素環部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中の複素環部分としては、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、フラニル、ジヒドロフランニル、テトラヒドロフランニル、チエニル、ジヒドロジチエニル、テトラヒドロチエニル、

ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、チアジアゾリル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、トリアゾリル、トリアゾリニル、トリアゾリジニル、テトラゾリル、テトラゾリニル、テトラゾリジニル、ジオキソリル、ジオキソラニル、ジチオリル、ジチオラニルなどの5員単環式複素環基；ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジニル、ピリミジル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、ヘキサヒドロピリミジル、ピリダジニル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ピラジニル、ジヒドロピラジニル、テトラヒドロピラジニル、ピペラジニル、トリアジニル、ジヒドロトリアジニル、テトラヒドロトリアジニル、ヘキサヒドロトリアジニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキシニル、ジオキセニル、ジオキサニル、ジチアニル、モルホリニルなどの6員単環式複素環基；チエノチエニル、ジヒドロシクロペンタチエニル、インドリル、テトラヒドロインドリル、イソインドリル、テトラヒドロイソインドリル、ベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、テトラヒドロベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、テトラヒドロベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、テトラヒドロベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジチオリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジチアニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニルなどのような縮合型多環式複素環基；キヌクリジニルなどのような架橋型多環式複素環基などが挙げられる。

【0021】

前述の置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基及び置換されてもよいアルキニル基の二次置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシ、アルケニルチオ、アルキニルオキシ、アルキニルチオ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルオキシカルボニル、アルケニルカルボニル、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルオキシカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキニルカルボニルオキシ、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、シクロアルケニルカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールオキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールカルボニルオキシ、複素環基、複素環オキシ、複素環チオ、複素環オキシカルボニル、複素環カルボニル、複素環カルボニルオキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、複素環スルホニル、アミノスルホニルなどが挙げられ、それら二次置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、それら二次置換基は同一であっても異なってもよい。

【0022】

前述の置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基及び置換されてもよい複素環基の二次置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシ、アルケニルチオ、アルキニルオキシ、アルキニルチオ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルオキシカルボニル、アルケニルカルボニル、アルケニ

ルカルボニルオキシ、アルキニルオキシカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキニルカルボニルオキシ、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、シクロアルケニルカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールオキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールカルボニルオキシ、複素環基、複素環オキシ、複素環チオ、複素環オキシカルボニル、複素環カルボニル、複素環カルボニルオキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、複素環スルホニル、アミノスルホニルなどが挙げられ、それら二次置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、それら二次置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0023】

式(I)中の各置換基に含まれる置換されてもよいアミノ基の二次置換基としては、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキニルカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルケニルオキシカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、アリール、アリールオキシ、アリールオキシカルボニル、アリールカルボニル、複素環基、複素環オキシ、複素環オキシカルボニル、複素環カルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、複素環スルホニル、アミノスルホニルなどが挙げられ、それら二次置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、それら二次置換基は同一であっても異なっているもよい。また、2個の二次置換基が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい。

【0024】

上記二次置換基のうち、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシル以外の各置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、複素環基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、複素環オキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルチオ、アリールチオ、複素環チオ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、複素環スルホニル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、アリールカルボニル、複素環カルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルケニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、複素環オキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、シクロアルケニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、複素環アミノカルボニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルケニルアミノスルホニル、アルキニルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、シクロアルケニルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、複素環アミノスルホニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルケニルアミノ、アリールアミノ、複素環アミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アルキニルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルケニルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、複素環カルボニルアミノ

ノ、アルキルスルホニルアミノ、アルケニルスルホニルアミノ、アルキニルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シクロアルケニルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、複素環スルホニルアミノなどの三次置換基によって、さらに置換されてもよい。それら三次置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、2個以上の場合、それら置換基は同一であっても異なってもよい。さらに、二次置換基が2個の三次置換基により置換されたアミノ基である場合、その三次置換基が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい。

【0025】

式(I)のアミド系化合物又はその塩には幾何異性体や光学異性体などの立体異性体が存在する場合があります、本発明には異性体のそれぞれ及びそれらの混合物も含まれる。

【0026】

前記式(I)のアミド系化合物又はその塩は、以下の方法によって製造することができる。

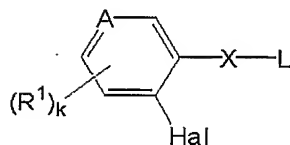
【0027】

〔製法1〕

式(II)：

【0028】

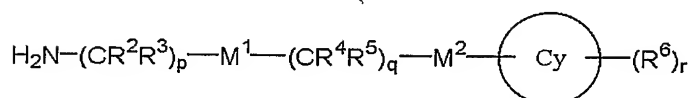
〔化2〕



(式中、A、R¹、Hal、X及びkは前述の通りであり、Lは脱離基である)で表される化合物と、式(III)：

【0029】

〔化3〕



(式中、M¹、M²、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Cy、p、q及びrは前述の通りである)で表される化合物とを反応させる方法。なお、前記したLで表される脱離基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基などが挙げられる。

【0030】

製法1の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホランなどのスルホン類；ヘキサメチルホスホルアミドなどのリン酸アミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0031】

製法1の反応において、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい場合もある。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、N,N-ジメチルアニリンなどの有機塩基；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属の水素化物；n-ブチルリチウム、リチウムジ

イソプロピルアミド、ナトリウムアミドなどを挙げることができる。

【0032】

製法1の反応は、一般に $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われ、望ましくは $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.1～48時間である。

【0033】

製法1において、式(III)の化合物は、式(II)の化合物1モルに対して0.8～2当量望ましくは1～1.5当量の割合で使用することができる。

【0034】

製法1の反応における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。

【0035】

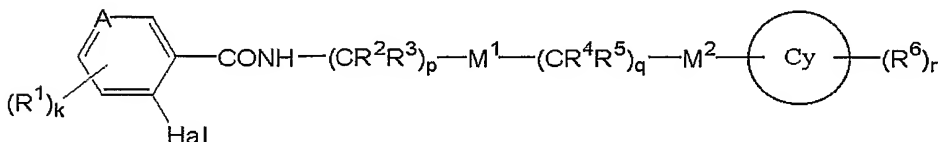
前記式(I)においてXがチオカルボニル基である場合の化合物又はその塩は、以下の方法によって製造することができる。

〔製法2〕

式(IV)：

【0036】

【化4】



(式中、A、 R^1 、Hal、k、 M^1 、 M^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Cy、p、q及びrは前述の通りである)で表される化合物と、チオカルボニル化剤とを反応させる方法。

【0037】

製法2の反応で使用するチオカルボニル化剤としては、ローソン試薬、五硫化二リンなどが挙げられる。

【0038】

製法2の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；二硫化炭素及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0039】

製法2の反応は、一般に $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われ、望ましくは $0 \sim 110^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.1～48時間である。

【0040】

製法2において、チオカルボニル化剤は、前記式(IV)の化合物1モルに対して0.4～2当量の割合で使用することができる。

【0041】

製法2の反応における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。

【0042】

上記製法1及び製法2並びにそれらに付随した方法で得られた式(I)の化合物は、公知の手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、蒸留、分留、転溶、溶媒抽出、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。また、式(I)の化合物がフリー体で得られた場合、通常の方法で塩を形成させることができる。

【0043】

前記式(I)のアミド系化合物又はその塩並びにその立体異性体は、それぞれ単独で、

或いは混合物でサイトカイン産生抑制作用を示す。

【発明の効果】

【0044】

本発明は、免疫機能の異常亢進を伴う疾患の治療又は予防薬として有用なサイトカイン産生抑制剤を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0045】

次に、本発明の望ましい実施形態のいくつかを記載するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0046】

(1) p 及び q が 0 である前記式 (I) の化合物又はその塩。

(2) A が C-NO₂ であり、X がカルボニル基であり、M¹ が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、C_y がシクロアルキル基、アリール基又は複素環基であり、p 及び q が 0 である前記式 (I) の化合物又はその塩。

(3) C_y がフェニル基又は 6 員単環式複素環基である上記 (2) の化合物又はその塩。

(4) A が窒素原子であり、X がカルボニル基であり、p 及び q が 0 である前記式 (I) の化合物又はその塩。

(5) A が窒素原子であり、X がカルボニル基であり、M¹ が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基又は置換されてもよい複素環基であり、M² が置換されてもよいアミノ基、酸素原子又は単結合であり、C_y がシクロアルキル基又は複素環基であり、p 及び q が 0 である前記式 (I) の化合物又はその塩。

(6) C_y がアダマンチル基又は 6 員単環式複素環基である上記 (5) の化合物又はその塩。

(7) C_y が 6 員単環式複素環基である上記 (5) の化合物又はその塩。

(8) X がチオカルボニル基である前記式 (I) の化合物又はその塩。

(9) A が C-NO₂ であり、X がチオカルボニル基である前記式 (I) の化合物又はその塩。

(10) A が C-NO₂ であり、X がチオカルボニル基であり、M¹ が置換されてもよいアルキル基又は置換されてもよいアリール基であり、M² が置換されてもよいアミノ基又は酸素原子であり、C_y が複素環基である前記式 (I) の化合物又はその塩。

【0047】

前記式 (I) のアミド系化合物又はその塩は、サイトカイン産生抑制作用を示す化合物であり、例えば以下に列記した免疫機能の異常亢進を伴う疾患の治療薬又は予防薬として有用である。

(1) 蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる少なくとも一種のアレルギー性疾患。

(2) 抗体産生或いは液性免疫が異常に亢進した全身性自己免疫疾患。

(3) 慢性関節リウマチ、I 型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症及び多発性硬化症から選ばれる少なくとも一種の臓器特異的自己免疫疾患。

(4) 臓器移植に伴う拒絶反応。

【0048】

式 (I) の化合物は通常、一般的な医薬製剤の形態（例えば、第 12 改正日本薬局方に規定する方法）で用いられる。この医薬製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤或いは賦形剤を用いて調製される。医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、錠剤、丸剤、散剤、粉剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、液剤、懸濁剤、乳剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、スプレー、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（パッチ剤、マトリクス剤、テープ）等が一例として挙げられる。

【0049】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、多層錠とすることができる。

【0050】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。

【0051】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

【0052】

注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてもよい。

【0053】

式(I)の化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1~70重量%、好ましくは5~50重量%とするのが望ましい態様である。

【0054】

式(I)の化合物の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で経口的又は非経口的に投与される。例えば経口的に投与される場合には、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤等が望ましい態様として挙げられる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤、経肺剤、坐剤等の形で投与することができる。注射剤の場合には単独で或いはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下若しくは腹腔内投与されるのが望ましい態様である。また、坐剤の場合には直腸内投与されるのが望ましい態様である。

【0055】

式(I)の化合物の投与量は用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である前記式(I)の化合物の量は1日当たり体重1kg当たり約0.05~50mgとするのがよく、1回又は数回に分けて投与することができる。

る。また、投与単位形態中に有効成分を1~1000mg含有せしめるのが望ましい態様である。

【実施例】

【0056】

次に本発明に係わる実施例（合成例及び試験例）を記載するが、本発明はこれらに限定されるわけではない。

合成例 1

N-(2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド（化合物No. 7）の合成

N-2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチルフタルイミド600mg及びヒドラジン—水和物85mgの8mLメタノール溶液を約55~60℃で約6時間攪拌した。放冷後、16mLのエーテルを加え攪拌、不溶物をろ過除去し、ろ液を減圧下に濃縮した。濃縮物を6mLアセトニトリルに溶解し、トリエチルアミン190mg、次いで2-クロロ-5-ニトロベンゾイルクロリド350mgを加え約1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出、芒硝で乾燥後、減圧下に濃縮して粗製物を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製し、融点126~127℃のN-(2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド（化合物No. 7）350mgを得た。

【0057】

合成例 2

N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド（化合物No. 78）の合成

4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)アニリン150mg及びトリエチルアミン116mgのテトラヒドロフラン5mL溶液中に、4-クロロニコチン酸クロリド塩酸塩100mgを加え、約50分攪拌後、水を加え析出した結晶をろ取した。ろ取した結晶はエーテルで洗浄した後乾燥して、融点178~180℃（分解）のN-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド（化合物No. 78）106mgを得た。

【0058】

合成例 3

N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド（化合物No. 132）の合成

N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド410mg及びローソン試薬452mgのトルエン10mL溶液を加熱還流下に一夜攪拌した。反応終了後、放冷、減圧下に溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過除去した後、ろ液を減圧下に濃縮し、得られた粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製して融点186-187℃のN-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド（化合物No. 132）312mgを得た。

前記式（I）の化合物の具体例を以下の第1表に示す。これらは、合成例1~3及び前記製法1~2に準じて製造できる。

【0059】

【表 1】

(第 1 表)

化合物 No.	化合物名	物性
1	N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 181℃
2	(R)-2-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)-2-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)酢酸メチル	融点 184-186℃
3	(S)-2-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)-2-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)酢酸メチル	融点 184-185℃
4	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 232-233℃
5	N-(2-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 172-174℃
6	N-(1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-4-ピペリジニルメチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 183-184℃
7	N-(2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 126-127℃
8	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ベンジル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 169℃
9	N-(1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-4-ピペリジニル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 193℃
10	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 147℃
11	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 103℃
12	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 157℃
13	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 163℃
14	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシルメチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	固形物
15	N-(3-(1-アダマンチルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 83-85℃
16	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 134-138℃
17	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 173-176℃
18	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシルメチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 148-151℃
19	N-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 149-152℃
20	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 144-145℃

【0060】

【表 2】

(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
21	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 114-115°C
22	N-(1-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-4-ピペリジニルメチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 189-191°C
23	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 140-142°C
24	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ベンジル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 170-174°C
25	N-(2-(6-モルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 190-193°C
26	cis-N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 142-146°C
27	N-(3-(6-(4-メチルピペラジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 128-130°C
28	N-(2-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エトキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 79-82°C
29	N-(2-(6-(4-メチルピペラジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 126-128°C
30	N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 126-128°C
31	N-(2-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 126-128°C
32	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルスルフィニル)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 133-137°C
33	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルスルホニル)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 140-142°C
34	N-(3-(6-モルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 155-156°C
35	N-(4-(6-モルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 132-136°C
36	N-(4-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 106-107°C
37	N-(4-(6-(4-メチルピペラジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 146-148°C
38	N-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 210-212°C
39	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 137-138°C
40	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 150-152°C

【0061】

【表 3】

(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
4 1	N-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチルアミノカルボニルメチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 167-169℃
4 2	N-(2-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチルチオ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 97-98℃
4 3	N-(2-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチルスルフィニル)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 118-120℃
4 4	N-(2-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチルスルホニル)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 104-107℃
4 5	N-(3-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 141-143℃
4 6	N-(3-(6-アミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 110-113℃
4 7	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 133-135℃
4 8	N-(3-(6-メチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 154-157℃
4 9	N-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 161-163℃
5 0	N-(3-(6-メトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 115-117℃
5 1	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 131-132℃
5 2	N-(2-(6-メトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 137-139℃
5 3	N-(5-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ペンチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 102-103℃
5 4	N-(3-(6-(2-プロピルアミノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 111-113℃
5 5	N-(3-(6-(1-ブチルアミノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 91-93℃
5 6	N-(3-(6-アセチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 153-154℃
5 7	N-(4-(6-メトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 117-120℃
5 8	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 136-137℃
5 9	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-4,5-ジニトロベンズアミド	融点 159℃

【0062】

【表 4】

(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
60	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-アミノ-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 175-178℃
61	N-(3-(6-フェニルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	非晶質固形物
62	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 143-144℃
63	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 93-94℃
64	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 82-84℃
65	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 65-69℃
66	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロベンズアミド	融点 156-158℃
67	N-(3-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジルスルフィニルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
68	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 100-102℃
69	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 126-127℃
70	N-(3-(6-メトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 96-98℃
71	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
72	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
73	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 46-50℃
74	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 132-134℃
75	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 80-81℃
76	N-(3-(6-エトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 58-60℃
77	N-(3-(6-(2-プロピルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物

【0063】

【表 5】
(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
78	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 178-180°C (分解)
79	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 217-218°C (分解)
80	N-(4-(1-アダマンチル)-2-メチルフェニル)-4-クロロニコチンアミド	非晶質固形物
81	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 86-87°C
82	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-4-クロロニコチンアミド	融点 118-119°C
83	N-(3-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 140-143°C
84	N-(3-(6-メチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 117-118°C
85	N-(3-(6-アミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 101-102°C
86	N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 112-113°C
87	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2,4-ジクロロニコチンアミド	融点 226-227°C
88	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2,4-ジクロロニコチンアミド	融点 96°C
89	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2,4-ジクロロ-6-メチルニコチンアミド	融点 210-213°C
90	N-(5-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ペンチル)-4-クロロニコチンアミド	融点 60-61°C
91	N-(3-(6-アセチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 140-142°C
92	N-(3-(6-(1-ブチルアミノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 82-83°C
93	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロ-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド	融点 85-88°C
94	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点 209-211°C
95	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4,6-ジクロロ-5-メチルニコチンアミド	融点 184°C
96	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロキノリン-3-カルボキシアミド	融点 216°C
97	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロ-2,6-ジメチルニコチンアミド	融点 221-223°C
98	N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点 96-97°C

【0064】

【表 6】

(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
99	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド-1-オキシド	融点 218-219°C
100	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-3-メチルフェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 167-170°C (分解)
101	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 186-190°C (分解)
102	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 180-182°C (分解)
103	N-(4-(3,5-ジクロロ-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 165-168°C (分解)
104	N-(2-(2-アダマンチルオキシ)-5-ピリジル)-4-クロロニコチンアミド	非晶質固形物
105	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 188-192°C
106	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-3-(1-ピロリル)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 138-140°C
107	N-(4-(1-アダマンチルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 85-88°C
108	N-(3-(5-プロモ-2-ピリミジニルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 178-180°C
109	N-(3-(5-プロモ-2-ピリミジニルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 157-159°C
110	N-(3-(4-トリフルオロメチル-2-ピリミジニルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 141-143°C
111	cis-N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 102-103°C
112	cis-N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 103-104°C
113	N-(4-(1-アダマンチルアミノ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 138-140°C
114	N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 80-82°C
115	N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2,4-ジクロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 126-127°C
116	N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点 112-133°C
117	N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 107°C

【0065】

【表 7】

(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
118	N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-4-アミノ-5-ニトロベンズアミド	融点 162-163℃
119	N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-4-メトキシ-5-ニトロベンズアミド	融点 133-134℃
120	N-(3-(6-(1-ピロリジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 114-115℃
121	N-(3-(6-(1H-ピロール-1-イル)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 115-118℃
122	N-(3-(6-(1-ピロリジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 150-151℃
123	N-(3-(6-(1H-ピロール-1-イル)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 118-120℃
124	N-(3-(6-(1-ピロリジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点 145-147℃
125	N-(3-(6-(1H-ピロール-1-イル)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点 157-159℃
126	N-(3-(6-(1-ピロリジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 106-107℃
127	N-(3-(6-(1H-ピロール-1-イル)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 112-113℃
128	N-(3-(4-トリフルオロメチル-2-ピリミジニルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 110-111℃
129	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 151-154℃
130	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 146-149℃
131	N-(4-(4,6-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 207-216℃ (分解)
132	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド	融点 186-187℃
133	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド	融点 186-187℃
134	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点 178-179℃
135	N-(3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 140-143℃

【表 8】

(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
136	N-(3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 108℃
137	N-(3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点 158-159℃
138	N-(3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 121-122℃
139	N-(3,5,6-トリフルオロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 121℃
140	N-(3,5,6-トリフルオロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 81-82℃
141	N-(3,5,6-トリフルオロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点 121-122℃
142	N-(3,5,6-トリフルオロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 103-105℃
143	N-(3-(3,6-ジクロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 172-174℃
144	N-(3-(3,6-ジクロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 115-117℃
145	N-(3-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 108-111℃
146	N-(3-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 86-87℃
147	N-(3-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
148	N-(3-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
149	N-(3-(3,6-ジクロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 145-147℃
150	N-(3-(5-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 151-152℃
151	N-(3-(5-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 105-107℃
152	N-(3-(3,6-ジクロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 133-135℃
153	N-(3-(6-(2-プロピルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点 55-56℃
154	N-(3-(6-(1-プロピルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
155	N-(3-(6-(1-ブチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物

【0067】

【表 9】
(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
156	N-(3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 126-127℃
157	N-(3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 99℃
158	N-(3-フェノキシプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 114-115℃
159	N-(3-フェノキシプロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 74-76℃
160	N-(3-フェニルチオプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 113℃
161	N-(3-フェニルチオプロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 71-72℃
162	N-(3-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 115℃
163	N-(3-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 104-105℃
164	N-(3-(6-チオモルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 132-134℃
165	N-(3-(6-チオモルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 128-130℃
166	N-(3-(6-チオモルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点 143-144℃
167	N-(3-(6-チオモルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 113-115℃
168	N-(3-(6-ピペリジノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 142-144℃
169	N-(3-(6-ピペリジノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 99-100℃
170	N-(3-(6-ピペリジノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点 129-130℃
171	N-(3-(6-ピペリジノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点 88-90℃
172	N-(3-(5-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 141-143℃
173	N-(3-(5-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 100-102℃
174	N-(3-(4,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 130-131℃
175	N-(3-(4,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 78-80℃
176	N-(3-(4,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 117-120℃

【表 10】
(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
177	N-(3-(4,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 140-143℃
178	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)フェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点 188-191℃
179	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点 208-210℃
180	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点 171-173℃
181	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点 203-204℃
182	N-(3-(8-キノリニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 143-145℃
183	N-(3-(1-メチル-2-イミダゾリルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	非晶質固形物
184	N-(3-(2-キノリニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 128-129℃
185	N-(3-(8-キノリニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 123-126℃
186	N-(3-(2-チアゾリルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 82-83℃
187	N-(3-(1-メチル-5-テトラゾリルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	非晶質固形物
188	N-(3-(3,5-ジクロロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 130-132℃
189	N-(3-(3,5-ジクロロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 130-132℃
190	N-(3-(5-ブロモ-2-ピリミジニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 145-146℃
191	N-(3-(5-ブロモ-2-ピリミジニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 133-135℃
192	N-(3-(2-ピリミジニルチオ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 97-98℃
193	N-(3-(2-ピリミジニルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 105-106℃
194	N-(3-(2-ピリミジニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 98-99℃
195	N-(3-(2-ピリミジニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 112-113℃
196	N-(3-(2-キノキサリニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 149-150℃
197	N-(3-(2-ピリミジニルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 170-172℃
198	N-(3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 120-121℃

【0069】

【表 11】
(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
199	N-(3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 67-68℃
200	N-(3-(6-ピペリジノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド	油状物
201	N-(3-(6-チオモルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド	融点 132-133℃
202	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド	融点 72-73℃
203	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド	融点 199-200℃
204	N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド	融点 183-186℃
205	N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点 183-186℃
206	N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド	融点 102-103℃
207	N-(3-(6-(1-ピロリジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	油状物
208	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-フルオロ-5-ニトロチオベンズアミド	融点 167-168℃
209	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)シクロヘキシル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 177-178℃
210	N-(3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 155℃
211	N-(3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 116-117℃
212	N-(3-(3-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 92-93℃
213	N-(3-(3-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 75℃
214	N-(3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 154-155℃
215	N-(3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 123-124℃
216	N-(3-(3,4-ジクロロフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 121℃
217	N-(3-(3,4-ジクロロフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 134-135℃

【0070】

【表 12】
(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
218	N-(3-(6-(2,2,2-トリフルオロエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 107-108℃
219	N-(3-(6-(2,2,2-トリフルオロエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 106-107℃
220	N-(3-(6-(2-プロピルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 73-74℃
221	N-(3-(6-エトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 55-56℃
222	N-(3-(6-(1-プロピルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 105-106℃
223	N-(3-(6-(1-ブチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 92-93℃
224	N-(3-(6-(2-プロピルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド	油状物
225	N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点 166-167℃
226	cis-N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点 119-120℃
227	trans-N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 228℃
228	N-(3-(3,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 146-149℃
229	N-(3-(3,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 117-118℃
230	N-(3-(2,6-ビストリフルオロメチル-4-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 134-135℃
231	N-(3-(2,6-ビストリフルオロメチル-4-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 87-89℃
232	N-(3-(3,5-ジクロロ-2-ピリジリアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 125-127℃
233	N-(3-(3,5-ジクロロ-2-ピリジリアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 133-135℃
234	N-(3-(6-(2-メトキシエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 105-106℃
235	N-(3-(6-(2-メトキシエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 84-88℃

【表 13】
(第 1 表続き)

化合物 No.	化合物名	物性
236	N-(3-(6-(2,2-ジメトキシエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 97-99℃
237	N-(3-(6-(2,2-ジメトキシエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 66-68℃
238	N-(3-(1-メチル-5-テトラゾリルチオ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点 97-99℃
239	N-(3-(1-ベンゾトリアゾリルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 116-118℃
240	N-(3-(4-エトキシカルボニルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 118-119℃
241	N-(3-(4-エトキシカルボニル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点 154-155℃

【0072】

試験例 1 (IL-5 産生抑制作用の評価試験)

マウス脾臓細胞を抗マウスCD3抗体及びIL-2を処理することによりサイトカイン産生を誘発した。このサイトカイン産生系に供試化合物を添加しその抑制作用を評価した。即ち、ホウ酸緩衝生理食塩溶液 (pH 8.5) にて $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{ml}$ に調製した抗マウス CD3 抗体を 96 穴細胞培養プレートに $50 \mu\text{l}/\text{穴}$ ずつ分注し、 4°C で 18 時間放置した。未反応液を除去し、ハンクス緩衝液で 1 回洗浄後、10% 牛胎児血清 (FCS) 含有 RPMI 液で $10 \text{ ng}/\text{ml}$ に調製した IL-2 を $50 \mu\text{l}/\text{穴}$ ずつ分注した。陰性対照群では抗 CD3 抗体及び IL-2 を除いて溶液のみを処理した。続いて、供試化合物希釈液 (特に記載のない場合は濃度 10ppm) を $50 \mu\text{l}/\text{穴}$ ずつ分注し、これに Balb/c マウス (雌、7~10 週齢) の脾臓から調製した 1×10^7 個/ ml の細胞懸濁液を $100 \mu\text{l}/\text{穴}$ ずつ分注した。インキュベーター内 (37°C 、5% 炭酸ガス) にて培養 40~48 時間後、培養上清を回収し、ELISA 法にてサイトカイン産生量を測定した。

【0073】

サイトカインとしてインターロイキン 5 (IL-5) を、以下に示す ELISA 法にて行った。まず、1 次抗体として、ラット抗マウス IL-5 抗体 (エンドジェン、Code No. MM-550C) を炭酸緩衝液 (pH 9.5) にて $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ に希釈し、 $50 \mu\text{l}/\text{穴}$ ずつ 96 ウェルプレート (IWAKI、Code No. 3860-096) にまき、一晚 (16~24 時間) 4°C にてコートした。その後、プレートは、10% FCS 含有リン酸緩衝生理食塩水 pH 7.2 (ブロッキングバッファ) にて 37°C で 2 時間ブロッキングした ($250 \mu\text{l}/\text{穴}$)。プレートを 0.05% Tween 20 (ナカライテスク、Code No. 281-51) を含む PBS (洗浄用バッファ) を用いて 4 回洗浄し、培養上清希釈液を $50 \mu\text{l}/\text{穴}$ ずつまき、室温にて 1 時間インキュベートした。検量線作成のため、リコンビナントマウス IL-5 (R&D システムズ、Code No. 405-ML) を使用した。プレートを洗浄用バッファを用いて 4 回洗浄し、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウス IL-5 抗体 (ファーマンジェン、Code No. 18062D) を 0.05% Tween 20 含有ブロッキングバッファにて $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ に希釈したものを加え ($50 \mu\text{l}/\text{穴}$)、室温にて 1 時間インキュベートした。プレートを洗浄バッファにて 4 回洗浄後、ストレプトアビジン標識ペルオキシダーゼ (プロザイム、Code No. CJ30H001) を 0.05% Tween 20 含有ブロッキングバッファにて 800 倍希釈したものを加え ($50 \mu\text{l}/\text{穴}$)、室温、15 分間反応した。プレートを洗浄バッファにて 4 回洗浄し、TNB 基質溶液 (シグマ、Code No. T-8665) $100 \mu\text{l}/\text{穴}$

を加えて10～20分間発色させた。1M硫酸溶液を100 μ l/穴を加えて反応を停止後、マイクロプレートリーダー（スペクトラマックス、和光純薬工業）を用いて（波長450nm）吸光度を測定した。実験は、デュプリケートで行い、サイトカイン産生量の平均値を求め、以下の式にて抑制率（%）を求めた。

$$\text{抑制率 (\%)} = \{1 - (T - N) / (P - N)\} \times 100$$

ここで、T：供試化合物処理群の平均値、N：陰性対照群の平均値、P：陽性対照群の平均値を表す。

その結果、第1表中の化合物No. 1～152は、各々50%以上のサイトカイン産生抑制活性が見られた。

【0074】

試験例2（IFN- γ 産生抑制作用の評価試験）

【0075】

試験例1と同様の方法でマウス脾臓細胞培養上清中のIFN- γ の定量を1次抗体としてラット抗マウスIFN- γ 抗体（ファーマンジェン、Code No. 18181D）、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIFN- γ 抗体（ファーマンジェン、Code No. 18112D）を用いて行う。検量線作成のため、リコンビナントマウスIFN- γ （ジェンザイム、Code No. 3485）を使用する。その結果、得られるIFN- γ 産生抑制率（%）を見ると、本発明化合物がIFN- γ 抑制作用をもつことが判る。

【0076】

試験例3（マウスでの抗原（OVA）誘発サイトカイン産生における薬効評価試験）

BALB/cマウス（日本エスエルシーより購入、雄、5～8週齢）の腹腔内（又は皮下）にアラムアジュバント（硫酸アルミニウムカリウム、ナカライテスク社製No. 017-27）2mgと共に調製したオブアルブミン（OVA）（SIGMA社製No. A-5503）2 μ g/匹を免疫する。その10～14日後、再度同様にOVA1 μ g/アラム2mgを腹腔内（又は皮下）に免疫する。2回目の免疫の4日後、5 μ g/mlのOVA生理食塩液0.2mlをマウスの腹腔内に投与しサイトカイン産生および好酸球浸潤を惹起する。更に6時間後にマウスを炭酸ガスにて安楽死させ、pH7.2の0.01Mリン酸緩衝生理食塩水（PBS）2mlを腹腔内に注入し、腹部をよく揉んだ後、腹腔内液を回収する。回収液を冷却小型遠心機10,000rpm、4℃、10分間遠心後、上清を回収し測定時まで-80℃にて冷凍保存する。IL-5およびINF- γ 濃度は、試験例1および試験例2と同様のELISA法により測定する。供試化合物は、最終誘発のOVA腹腔内投与1時間前に皮下又は、経口投与する。薬効評価は、溶媒対照と比較した抑制率（%）で表わす。その結果、式（I）の化合物が薬効をもつことがわかる。

【0077】

試験例4（マウスでの抗原（OVA）誘発好酸球浸潤に対する薬効評価試験）

試験例3と同様の方法に従い、OVAによる最終誘発24時間後の腹腔内液を回収した後、測定時まで-80℃にて冷凍保存する。腹腔内回収液中の好酸球数の評価は、Journal of Immunological Methods, Vol.83, 209-215頁、1985年のStrathらの方法を参考に一部改変し、Eosinophil peroxidase（EPO）活性を測定することにより行う。即ち、3mM-o-phenylenediamine、0.1%TritonX-100、8.8mM-hydrogen peroxide含有の0.05M-Tris-HCL（pH8.0）の基質緩衝液0.1mlにPBS希釈試料液0.05mlを添加し、室温にて30分間反応後、4M-硫酸溶液を0.05ml添加し酵素反応を停止する。492nmの測定波長にてマイクロプレートリーダーにて吸光度A1を測定する。更にEPO阻害剤である10mM-3-amino-1,2,4-triazol（AMT）を含む上記の基質緩衝液にて同様の操作を併行して行い吸光度A2を測定し、好酸球に由来する吸光度（A1-A2）を求める。供試化合物は、最終誘発のOVA腹腔内投与1時間前に皮下又は、経口投与する。薬効評価は、溶媒対照と比較した抑制率（%）で表わす。その結果、式（I）の化合物が薬効をもつことがわかる。

【書類名】 要約書

【要約】

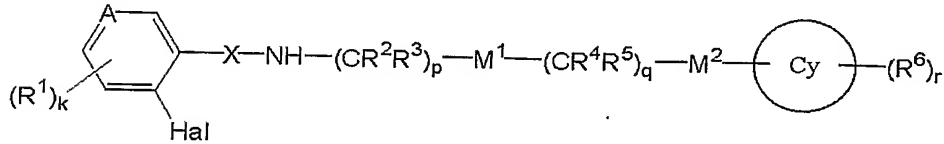
【課題】

免疫機能の異常亢進を伴う疾患の予防又は治療薬として有用なサイトカイン産生抑制剤を提供する。

【解決手段】

式 (I) :

【化 1】



[式中、AはN、NO、C-NO₂又はC-CNであり；Halはハロゲンであり；XはCO、CS又はSO₂であり；M¹はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、複素環、アミノ、O、S、SO又はSO₂であり；M²はアミノ、O、S又は単結合であり；R¹はハロゲン、アルキル等であり；R²、R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ独立にH、アルキル等であり；R⁶はハロゲン、アルキル等であり；Cyはシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール又は複素環であり；k、p及びqはそれぞれ独立に0～3の整数であり；rは0～5の整数である]で表されるアミド系化合物又はその塩を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤

【選択図】

なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 4 0 4 4 4
受付番号	5 0 4 0 0 2 5 5 6 0 0
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 6 年 2 月 1 8 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成16年 2月17日

特願 2004-040444

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000000354]

1. 変更年月日
[変更理由]
住所
氏名

1993年 6月21日
住所変更
大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3番15号
石原産業株式会社